



(19)

Eur päisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 740 938 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
06.11.1996 Patentblatt 1996/45

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/40

(21) Anmeldenummer: 96106804.6

(22) Anmeldetag: 30.04.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorität: 05.05.1995 CH 1301/95

(71) Anmelder: IPR-Institute for Pharmaceutical
Research Riehen AG
4125 Riehen (CH)

(72) Erfinder:
• Meyer, Hans
4125 Riehen (CH)
• Segesser, Bernhard, Dr.
4053 Basel (CH)

(74) Vertreter: Hofmann, Dieter, Dr.
IPR-Institute for Pharmaceutical Research
Riehen AG,
Lörracherstrasse 50
4125 Riehen (CH)

(54) Prolin und 4-hydroxyprolin als therapeutische Wirkstoffe

(57) Prolin, 4-Hydroxyprolin und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze besitzen antiphlogistische, antirheumatische, analgetische und wundheilungsfördernde Wirkung und eignen sich zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Wundbehandlung, insbesondere zur Behandlung von entzündlich bedingten, rheumatischen oder nichtrheumatischen Schmerzzuständen oder von postoperativen oder posttraumatischen Schmerzen.

EP 0 740 938 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin als therapeutische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung von Wunden oder von Entzündungs- oder Schmerzzuständen. Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin enthalten, und deren Herstellung.

Die L-Formen von Prolin (2-Pyrrolidincarbonsäure) und 4-Hydroxyprolin (4-Hydroxy-2-pyrrolidincarbonsäure) sind natürlich vorkommende Aminosäuren und sind beispielsweise in grösseren Mengen in Kollagen enthalten. Elastin enthält ebenfalls Prolin in jeder neunten Aminosäure-Position; dagegen enthält es weniger 4-Hydroxyprolin. Prolin und 4-Hydroxyprolin gelten als nicht-essentielle Aminosäuren.

Eine Fülle von N-substituierten Derivaten von Prolin oder Prolin-enthaltenden substituierten Peptiden sind bekannt als ACE-Hemmer und werden bei der Bekämpfung von Bluthochdruck eingesetzt (z.B. Captopril, Moveltipril, Zofenopril, Lisinopril, Enalapril und Enalaprilat). Oxaceprol, ein weiteres N-Acylderivat, besitzt antiphlogistische, antirheumatische und wundheilungsfördernde Wirkung. Ferner wurden in EP-A-0 535 923 und EP-A-0 535 924 Indolderivate offenbart, die einen N-acylierten Aminosäurerest, z.B. einen Prolinrest, enthalten können und die die Leukotrien-Biosynthese inhibieren und antiasthmatische, antiallergische, antiphlogistische und zytoprotektive Eigenschaften besitzen sollen.

In handelsüblichen Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung ist Prolin gelegentlich als Adjuvans (z.B. in Kombination mit anderen Aminosäuren, Kohlenhydraten und Elektrolyten) enthalten.

Eine deutliche pharmakologische Wirkung von nicht derivatisiertem Prolin und 4-Hydroxyprolin ist nicht bekannt und war aufgrund ihres abundanten Vorkommens in der Natur auch nicht zu erwarten. Überraschenderweise wurde nun festgestellt, dass diese Verbindungen eine signifikante antiphlogistische, antirheumatische, analgetische und wundheilungsfördernde Wirkung aufweisen.

Die Erfindung betrifft daher Prolin und 4-Hydroxyprolin und deren pharmazeutisch verträglichen Salze zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, insbesondere zur Anwendung als antiphlogistische, antirheumatische, analgetische oder wundheilungsfördernde Wirkstoffe, sowie Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Behandlung von Wunden, insbesondere Arzneimittel zur Behandlung von entzündlich bedingten, rheumatischen oder nicht-rheumatischen Schmerzzuständen oder von postoperativen oder posttraumatischen Schmerzen, wobei die Arzneimittel dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine therapeutisch wirksame Menge an Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder einem ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze enthalten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zur Herstellung dieser Arzneimittel und eine Methode zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Behandlung von Wunden, insbesondere eine Methode zur Behandlung von entzündlich bedingten, rheumatischen oder nicht-rheumatischen Schmerzzuständen oder von postoperativen oder posttraumatischen Schmerzen, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Prolin vorzugsweise das L-Prolin und 4-Hydroxyprolin vorzugsweise das 4-Hydroxy-L-prolin, insbesondere das trans-4-Hydroxy-L-prolin.

Erfindungsgemäß kommen beliebige Formen von entzündlich bedingten Schmerzzuständen, sowohl des rheumatischen als auch des nicht-rheumatischen Formenkreises (und damit assoziierte Bewegungseinschränkungen, wie z.B. eine Epicondylitis) sowie von postoperativen und posttraumatischen Schmerzen in Betracht. Obwohl der Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt ist, zeigen sich die entzündungshemmenden und schmerzlindernden Eigenschaften klinisch bei rheumatischen Erkrankungen und Sporttraumen in einer deutlichen Besserung der Beschwerden, wie Ruheschmerz, Schmerz bei Bewegung, Belastungsschmerzen, Morgensteifheit, Schwellung der Gelenke, sowie in der Zunahme der Funktionsfähigkeit. Bei posttraumatischen und postoperativen Entzündungen und Schmerzen bewirken die erfindungsgemäßen Substanzen eine rasche Abnahme von Spontan- und Bewegungsschmerzen und eine Verminderung der entzündlichen Schwellungen und der Ödembildung. Als ausgewählte Beispiele erfindungsgemässer Indikationen und Therapien können folgende Anwendungen erwähnt werden:

- entzündliche und degenerative Formen des Rheumatismus: chronische Polyarthritis, juvenile chronische Polyarthritid, Spondylitis ankylosans, Arthrosen einschliesslich Spondylarthrosen,
- schmerzhafte Wirbelsäulensyndrome,
- extraartikulärer Rheumatismus,
- schmerzhafte Entzündungs- und Schwellungszustände nach Traumen und operativen Eingriffen, z.B. in der Orthopädie,
- lokalisierte Formen des Weichteilrheumatismus wie z.B. Tendovaginitis, Schulter-Hand-Syndrom, Bursitis,
- lokalisierte rheumatische Erkrankungen wie z.B. Arthrosen peripherer Gelenke und der Wirbelsäule, Periarthritis,
- traumatisch und/oder belastungsbedingte Entzündungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, wie z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen,
- Wundheilung.

Da L-Prolin und 4-Hydroxy-L-prolin natürliche Substanzen sind und in der Natur in grossen Mengen vorkommen, ist ihre Verabreichung unproblematisch: toxische Effekte wie Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind bisher nicht bekannt und auch nicht zu erwarten. Im Vergleich zu den klassisch-chemischen Analgetika und Antiphlogistika erlauben diese Substanzen eine rasche, hochwirksame und bessere - weil nebenwirkungsfreie - Therapie und somit auch eine Verbesserung der Patienten-Compliance.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können Prolin, 4-Hydroxyprolin, eine Kombination der beiden oder, gewünschtenfalls, eine Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen enthalten. Ferner können Prolin und 4-Hydroxyprolin in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln als solche oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, beispielsweise in Form des Hydrochlorids oder des Natrium-, Calcium- oder Magnesiumsalzes, vorliegen. Besonders wertvolle Salze sind solche, welche als saure Komponente Vitaminsäuren, wie beispielsweise Ascorbinsäure, Vitamin-A-säure usw., enthalten. Der Wirkstoffgehalt kann in einem breiten Bereich variieren und beispielsweise etwa 1 bis 99 Gew.-% des Arzneimittels betragen.

Prolin, 4-Hydroxyprolin und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze eignen sich zur Anwendung in allen für die genannten Indikationen oder Indikationsgruppen üblichen galenischen Formen. Solche pharmazeutischen Darreichungsformen sind beispielsweise im Magensaft zerfallende Tabletten, Dragées, Kapseln oder andere feste Zubereitungen, sogenannte osmotische Pumpsysteme, ein- oder mehrschichtige feste Zubereitungen, die eine verzögerte oder stufenweise Wirkstofffreisetzung gewährleisten, Pellets in Kapseln oder gepresst mit sofortiger oder verzögter Wirkstofffreisetzung, magensaftresistente feste Zubereitungen, Lösungen der Wirksubstanzen in Weichgelatinekapseln oder nach speziellen Methoden versiegelten Hartgelatinekapseln oder anderen Umhüllungen, in Wasser oder anderen Getränken lösliche Formen, wie zum Beispiel Brausetabletten, Brausegranulate, Lösungstabletten und Lösungsgranulate, flüssige Zubereitungen wie Tropfen oder Sirupe zur Einnahme als Konzentrat oder verdünnt in Wasser oder anderen Getränken, transdermale Formen zur topischen Applikation wie Pflaster, Gele, Crèmes und Salben, flüssige Darreichungsformen zur Injektion und Infusion, Suppositorien oder andere Zubereitungen zur rektalen Applikation.

Bevorzugt sind feste oder halbfeste Verabreichungsformen, wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Suppositorien, Gele, Crèmes oder Salben, und flüssige Verabreichungsformen, wie Lösungen oder Suspensionen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine therapeutisch wirksame Menge von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zusammen mit einem therapeutisch inerten Excipient in eine galenische Darreichungsform bringt.

Bei der Herstellung der pharmazeutischen Präparate können konventionelle Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren zur Anwendung kommen.

Pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung werden beispielsweise erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, das erhaltene Gemisch gegebenfalls granuliert, und das Gemisch oder Granulat, falls gewünscht oder notwendig, nach Zugabe geeigneter Hilfsstoffe zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, zum Beispiel Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, zum Beispiel Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung von zum Beispiel Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginäsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Als Hilfsmittel eignen sich in erster Linie Fliessregulier- und Schmiermittel, zum Beispiel Kieselsäure, Siliziumdioxid, Talk, Stearinäsäure, oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol.

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, zum Beispiel im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, zum Beispiel Sesamöl, oder Fettsäureester, zum Beispiel Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositäts erhöhende Stoffe, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Pharmazeutische Präparate zur topischen Anwendung sind Gele oder Hydrogele, Crèmes und Salben. Der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe können gelöst oder suspendiert in der Grundlage vorliegen. Im pharmazeutischen Sprachgebrauch ist es üblich die Bezeichnung "Salbe" für alle streichfähigen, halbfesten Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut zu verwenden. In den folgenden Darlegungen wird der Begriff "Salbe" in diesem übergeordneten Sinne verwendet. Salben setzen sich aus der Salbengrundlage, die ein einfaches System (z.B. Vaselin) oder von komplexer Zusammensetzung (z.B. emulgatorhaltige Systeme) sein kann, und dem Wirkstoff bzw. der Wirkstoffkombination zusammen.

EP 0 740 938 A2

Geeignete Salbengrundlagen enthalten beispielsweise Vaseline, Paraffin, Polyethylen, natürliche, hydrierte oder synthetische Fette (Triglyceride), Polyethylenglykole, Polyethylenoxide, Macrogole, Carbowachse, Wollwachs, Wollwachsalkohole, Cellulose, Cellulosederivate (z.B. Celluloseether), hochdisperses Siliziumdioxid, Bentonit, Stärken, Amylopectine, Amylopectinderivate, Alginat, Tragant, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol und/oder Polyvinylpyrrolidon.

5 Geeignete Emulgatoren sind beispielsweise Cetylstearylalkohol, Cetylestearalkohol, Natriumlaurylsulfat, Natriumcetyl-sulfat, Natriumstearylsulfat, Natriumcetylisononat, Sorbitanester, Polysorbate und Polyoxyethylenfettalkoholether. Beispiele geeigneter Konservierungsstoffe sind Ethanol, Isopropanol, Sorbinsäure, Paraben (4-Hydroxybenzoësäure), Parabenester (4-Hydroxybenzoësäureester), Methylparaben, Propylparaben, Hexachlorophen, Benzalkoniumbromid, Cetylpyridiniumchlorid und Ascorbinsäure. Geeignete Sorptionsvermittler (auch als Penetrationsvermittler, Enhancer 10 oder Absorptionsbeschleuniger bezeichnet) sind beispielsweise Isopropylmyristat, Dimethylsulfoxid, 2-Pyrrolidon, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on, 1,2-Propylenglycol, Ölsäure, Natriumlaurylsulfat, Harnstoff, Salicilsäure, Hyaluronidase, Oleylalkohol und Ethylenglykol.

15 Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der zu behandelnden Krankheit, dem Körpergewicht, Alter und dem individuellen Zustand des Patienten sowie von der Applikationsart ab und wird am besten vom behandelnden Arzt eingestellt. Zur oralen und rektalen Applikation eignen sich vorzugsweise Zubereitungen mit 50 - 5000 mg Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin bzw. eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze pro Einheit, die ein- bis viermal täglich eingenommen werden. Zur topischen Applikation eignen sich halbfeste oder flüssige Zubereitungen oder Patches mit einem Gehalt von 1 - 50 % Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin bzw. eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

20 In zwei klinischen Voruntersuchungen wurden zwei Patientengruppen mit chronisch entzündlich oder traumatisch bedingten Schmerzzuständen während 5 Tagen mit einem oral bzw. topisch verabreichbaren Prolin-Präparat behandelt. Die erste Gruppe erhielt dreimal täglich eine Tablette mit 500 mg Prolin (hergestellt nach Beispiel 1). Die zweite Gruppe erhielt ein Gel enthaltend 5 Gewichtsprozent Prolin (hergestellt nach Beispiel 2), welches zwei- bis dreimal täglich auf die schmerzende Stelle aufgetragen wurde. Die Patienten wurden gebeten, täglich die Schmerzstärke auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 9 (sehr starker Schmerz) anzugeben. Die registrierten Absolutwerte und die normalisierten Werte (100 % entspricht dem Ausgangswert am Tag 0) sind in den Tabellen 1 - 4 zusammengestellt.

Tabelle 1

Tablette mit 500 mg Prolin, dreimal täglich Registrierte Schmerzstärke auf einer Skala von 0 bis 9						
Tag	0	1	2	3	4	5
Patient 1						
Achillodynie	7	7	7	6	4	3
Patient 2						
Myogelose + Muskelschmerzen, Bein rechts	7	7	8	7	5	5
Patient 3						
Tarsaltunnelsyndrom	9	9	9	5	4	5
Patient 4						
Aduktorenansatz rechts gereizt	3	3	2	1	1	1
Patient 4						
Achillessehne/Soleus links gereizt	2	2	1	0	0	0
Patient 5						
Logendruck	4	4	4	4	3	2
Mittelwert	5,3	5,3	5,2	3,8	2,8	2,7

EP 0 740 938 A2

Tabelle 2

Tablette mit 500 mg Prolin, dreimal täglich Normalisierte Schmerzstärke in %						
Tag	0	1	2	3	4	5
Patient 1						
Achillodynien	100,0	100,0	100,0	85,7	57,1	42,9
Patient 2						
Myogelose + Muskelschmerzen, Bein rechts	100,0	100,0	114,3	100,0	71,4	71,4
Patient 3						
Tarsaltunnelsyndrom	100,0	100,0	100,0	55,6	44,4	55,6
Patient 4						
Aduktorenansatz rechts gereizt	100,0	100,0	66,7	33,3	33,3	33,3
Patient 4						
Achillessehne/Soleus links gereizt	100,0	100,0	50,0	0	0	0
Patient 5						
Logendruck	100,0	100,0	100,0	100,0	75,0	50,0
Mittelwert	100,0	100,0	88,5	62,4	46,9	42,2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EP 0 740 938 A2

Tabelle 3

Gel mit 5 Gew.-% Prolin, 2-3 mal täglich Registrierte Schmerzstärke auf einer Skala von 0 bis 9						
Tag	0	1	2	3	4	5
Patient 1						
Knieschmerzen	5	5	3	3	4	2
Patient 2						
Achillodynien rechts	5	5	4	4	3	2
Patient 2						
Achillodynien links	5	5	4	4	3	2
Patient 3						
Achillodynien morgens	7	7	6	3	1	3
Patient 3						
Achillodynien abends	5	5	3	1	2	2
Patient 4						
Ellbogenluxation rechts	4	4	3	2	1	2
Patient 4						
Hals-Wirbelsäulenschmerzen nach Unfall	6	4	3	2	1	1
Patient 4						
Schulter links	7	7	8	7	4	3
Patient 5						
Bursitis subachillea rechts	4	3	3	3	2	2
Patient 6						
Ellbogenluxation links	3	3	3	2	1	1
Patient 7						
Achillodynien	4	4	5	3	3	2
Mittelwert	5,0	4,7	4,1	3,1	2,3	2,0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 4

Gel mit 5 Gew.-% Prolin, 2-3 mal täglich Normalisierte Schmerzstärke in %						
Tag	0	1	2	3	4	5
Patient 1						
Kniestherzen	100,0	100,0	60,0	60,0	80,0	40,0
Patient 2						
Achillodynrechts	100,0	100,0	80,0	80,0	60,0	40,0
Patient 2						
Achillodynlinks	100,0	100,0	80,0	80,0	60,0	40,0
Patient 3						
Achillodyn morgens	100,0	100,0	85,7	42,9	14,3	42,9
Patient 3						
Achillodyn abends	100,0	100,0	60,0	20,0	40,0	40,0
Patient 4						
Ellbogenluxation rechts	100,0	100,0	75,0	50,0	25,0	50,0
Patient 4						
Hals-Wirbelsäulenschmerzen nach Unfall	100,0	66,7	50,0	33,3	16,7	16,7
Patient 4						
Schulter links	100,0	100,0	114,3	100,0	57,1	42,9
Patient 5						
Bursitis subachillea rechts	100,0	75,0	75,0	75,0	50,0	50,0
Patient 6						
Ellbogenluxation links	100,0	100,0	100,0	66,7	33,3	33,3
Patient 7						
Achillodyn	100,0	100,0	125,0	75,0	75,0	50,0
Mittelwert	100,0	94,7	82,3	62,1	46,5	40,5

40

Wie die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, bewirken beide Präparate eine überraschend schnelle Verminderung von chronischen Schmerzzuständen.

45 Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Avicel PH 102 (mikrokristalline Cellulose; FMC Corp.), Explotab (Natriumstärkeglykolat; Mendell, Patterson, New York), Syloid 244 (Silicalgel; W.R. Grace/Davison Chemical Div., Baltimore), Cutina HR (Wachsgemisch, ethoxylierte Ester; Henkel), Polysorbat 80 (Polyoxyethylensorbitanester; ICI), Carbopol 980 (Polyacrylsäure; BF Goodrich), PVP K30 (Polyvinylpyrrolidon bzw. Polyvidon; GAF, Grossbritannien), Eudragit (Acrylharz; Röhm, Deutschland) und Natrosol 250 HX (Hydroxyethylcellulose; Aqualon, Grossbritannien) sind bekannte Handelsprodukte. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

55

Beispiel 1: Tablette

Tabletten, enthaltend 500 mg Prolin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung für 1 bzw. 1000 Tabletten:		
	mg/Tablette	g/1000 Tabletten
Prolin	500,0	500,0
Avicel PH 102	86,0	86,0
Explotab	50,6	50,6
Syloid 244	3,2	3,2
Cutina HR	5,2	5,2

5

10

15

Prolin, Avicel und Explotab werden innert 10 Minuten homogen vermischt. Anschliessend werden Syloid und Cutina innert 1 Minute daruntergemischt. Die fertige Mischung wird zu Tabletten verpresst (Gewicht: 645 mg).

Beispiel 2: Gele

Gele, enthaltend 5% Prolin bzw. 4-Hydroxyprolin als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden:

25

30

35

40

Zusammensetzung für 1 kg Gel:	
	g/kg Gel
Wirkstoff	50,0
Isopropylmyristat	20,0
Polysorbat 80	60,0
Carbopol 980	8,0
Isopropanol	380,0
Wasser, ger.	442,0
NaOH 1N	40,0

Teilprodukt 1:

Isopropylmyristat und Polysorbat werden homogen vermischt. Dann wird Isopropanol dazugemischt. Wenn die Mischung homogen ist, wird unter Rühren Carbopol langsam dazugegeben und anschliessend 10 Minuten weitergerührt.

Teilprodukt 2:

50

Der Wirkstoff wird in Wasser gegeben und so lange gerührt, bis sich der Wirkstoff vollständig aufgelöst hat.

Fertigstellung des Gels:

Unter Rühren wird das Teilprodukt 2 zum Teilprodukt 1 gegeben und die Mischung 10 Minuten weitergerührt. Das Ansatzgefäß wird verschlossen und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wird der Ansatz 5 Minuten gerührt, dann unter Rühren mit 1N NaOH in dünnem Strahl versetzt (der pH des Gels soll zwischen 6 und 7 liegen) und 15 Minuten weitergerührt. Das Gel kann anschliessend in geeignete Behälter, z.B. Tuben aus Aluminium, abgefüllt werden.

Beispiel 3: Retardtabletten

Retardtabletten, enthaltend 200 mg Prolin, können wie folgt hergestellt werden:

5

10

15

Zusammensetzung für 1 bzw. 1000 Retardtabletten		
	mg/Tablette	g/1000 Tabletten
Prolin	200	200
PVP K30	125	125
CaHPO ₄	25	25
Eudragit RS	131	131
Natrosol 250 HX	100	100

Zur Herstellung einer Granulierlösung für 1000 Retardtabletten werden 92 g Isopropanol und 62 g Aceton eingewogen und unter Röhren homogen vermischt. Anschliessend werden unter stetigem Röhren 6 g Eudragit RS eingeschüttet, und es wird weiter gerührt, bis alles gelöst ist.

Zur Herstellung eines Wirkstoffgranulates für 1000 Retardtabletten werden 200 g Prolin, 125 g PVP K30, 25 g Calciumhydrogenphosphat, 125 g Eudragit RS und 100 g Natrosol innert 5 Minuten homogen vermischt. Die Pulvermischung wird durch ein 0,7 mm-Sieb geschlagen und abermals während 5 Minuten im Mischer homogenisiert. Anschliessend wird die Pulvermischung mit der Granulierlösung angefeuchtet und homogen vermischt. Die feuchte Mischung wird durch ein 0,7 mm-Sieb geschlagen und bei 45°C getrocknet. Die trockene Masse wird nochmals durch 0,7 mm-Sieb geschlagen. Die fertige Mischung wird zu Tabletten verpresst (Gewicht: 581 mg).

Patentansprüche

30

1. Prolin und 4-Hydroxyprolin sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass diese als therapeutische Wirkstoffe verwendet werden.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese als antiphlogistische, antirheumatische, analgetische oder wundheilungsfördernde Wirkstoffe verwendet werden.
3. Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Behandlung von Wunden, dadurch gekennzeichnet, dass eine therapeutisch wirksame Menge Pro in und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze enthalten sind.
- 40 4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als pharmazeutisch verträgliches Salz Prolin-Ascorbat und/oder 4-Hydroxyprolin-Ascorbat enthalten ist.
5. Arzneimittel nach Anspruch 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass diese zur Behandlung von entzündlich bedingten, rheumatischen oder nicht-rheumatischen Schmerzzuständen oder von postoperativen oder posttraumatischen Schmerzen verwendet werden.
- 45 6. Arzneimittel nach Anspruch 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass diese in fester oder halbfester Verabreichungsform, vorzugsweise in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulaten, Suppositorien oder in Form eines Gels, einer Crème oder einer Salbe vorliegen.
7. Arzneimittel nach Anspruch 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass diese in flüssiger Verabreichungsform, vorzugsweise in Form einer Lösung oder Suspension vorliegen.
- 55 8. Verwendung von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Behandlung von Wunden.

EP 0 740 938 A2

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Behandlung von Wunden, dadurch gekennzeichnet, dass man eine therapeutisch wirksame Menge von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zusammen mit einem therapeutisch inerten Excipiens in eine galenische Darreichungsform bringt.
- 5
10. Methode zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Behandlung von Wunden, dadurch gekennzeichnet, dass man eine therapeutisch wirksame Menge von Prolin und/oder 4-Hydroxyprolin oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze verabreicht.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



(19) Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office ur pé n d s brevets



EP 0 740 938 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
12.03.1997 Patentblatt 1997/11

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/40

(43) Veröffentlichungstag A2:
06.11.1996 Patentblatt 1996/45

(21) Anmeldenummer: 96106804.6

(22) Anmeldetag: 30.04.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorität: 05.05.1995 CH 1301/95

(71) Anmelder: IPR-Institute for Pharmaceutical
Research Riehen AG
4125 Riehen (CH)

(72) Erfinder:
• Meyer, Hans
4125 Riehen (CH)
• Segesser, Bernhard, Dr.
4053 Basel (CH)

(74) Vertreter: Hofmann, Dieter, Dr.
IPR-Institute for Pharmaceutical Research
Riehen AG,
Lörracherstrasse 50
4125 Riehen (CH)

(54) Prolin und 4-hydroxyprolin als therapeutische Wirkstoffe

(57) Prolin, 4-Hydroxyprolin und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze besitzen antiphlogistische, antirheumatische, analgetische und wundheilungsfördernde Wirkung und eignen sich zur Behandlung von Entzündungs- oder Schmerzzuständen oder zur Wundbehandlung, insbesondere zur Behandlung von entzündlich bedingten, rheumatischen oder nichtrheumatischen Schmerzzuständen oder von postoperativen oder posttraumatischen Schmerzen.

EP 0 740 938 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 6804

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	LIFE SCI., Bd. 16, Nr. 9, 1.Mai 1975, USA, Seiten 1345-1361, XP000609320 CHVAPIL M.: "PHARMACOLOGY OF FIBROSIS:DEFINITIONS, LIMITS AND PERSPECTIVES" * Seite 1345, Zeile 1 - Seite 1347, Zeile 18 * * Seite 1348, Zeile 9 * * Seite 1349; Tabelle 1 * * Seite 1351, Zeile 18 - Seite 1352, Zeile 5 * ---	1-3,5,8, 10	A61K31/40
P,X	PEDIATRIC DERMATOLOGY, Bd. 13, Nr. 1, Januar 1996 - Februar 1996, Seiten 58-60, XP000609491 JEMEC G.B.E. ET AL.: "TOPICAL TREATMENT OF SCIN ULCERS IN PROLIDASE DEFICIENCY" * das ganze Dokument *	1-10	
X	INFLAMMATION, Bd. 3, Nr. 3, Juli 1979, (USA), Seiten 225-233, XP000609486 MEYERS, B., E. ET AL: "THE EFFECT OF SELECTED AMINO ACIDS ON GELATIN-INDUCED INFLAMMATION IN ADULT MALE MICE" * Zusammenfassung * * Seite 226, Absatz 3 * * Seite 228 * ---	1-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) A61K
X	ARCH. DERMATOL., Bd. 122, Nr. 6, Juni 1986, (USA), Seiten 626-627, XP000609225 JIRO ARATA ET AL.: "EFFECT OF TOPICAL APPLICATION OF GLYCINE AND PROLINE ON RECALCITRANT LEG ULCER OF PROLIDASE DEFICIENCY" * das ganze Dokument *	1-10 -/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	16.Dezember 1996	Economou, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	I : aus andern Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 6804

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrieft Anspruch			
X	US-A-4 414 202 (SILVETTI) 8.November 1983 * Spalte 8, Zeile 27 - Spalte 9, Zeile 8 * * Beispiel 8 * * Ansprüche 1-6 *	1-10			
X	GB-A-2 171 302 (HÖRRMANN W.) 28.August 1986 * das ganze Dokument * * Ansprüche 1-13 *	1-10			
X	DE-A-25 07 223 (FA. TROMMSDORFF) 2.September 1976 * Seite 3, Zeile 8 - Zeile 14 * * Seite 4, letzter Absatz * * Seite 7 * * Tabellen 1-9 *	1-10			
X	DE-A-24 38 703 (LAUVEN, E.) 4.März 1976 * Seite 2, letzter Absatz - Seite 14 * * Ansprüche 1-7 *	1-10			
X	DE-A-35 38 619 (HÖRRMANN, W.) 7.Mai 1986 * das ganze Dokument * * Ansprüche 1-5 *	1-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)		
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9544 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 95-340244 XP002021255 & JP-A-07 233 147 (KONICA GELATIN KK) , 5.September 1995 * Zusammenfassung *	1-3,5,8, 10			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
MÜNCHEN	16.Dezember 1996	Economou, D			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur					
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument					



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 6804

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9550 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 95-390226 XP002021256 & JP-A-07 267 855 (OTSUKA SEIYAKU KOGYO KK) , 17.Oktober 1995 * Zusammenfassung *	1-3,5	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8148 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 81-88158D XP002021257 & JP-A-56 133 213 (FUMIIRI M) , 19.Oktober 1981 * Zusammenfassung *	1-3,5,6, 8-10	
X	FR-M-4 727 (TECPAN S.A.) * das ganze Dokument *	1-3,5-10	
P,X	EP-A-0 715 850 (RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION OF JAPAN) 12.Juni 1996 * das ganze Dokument *	1-3,5-7, 9	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
X	EP-A-0 324 227 (RONCARI, R., A.) 19.Juli 1989 * Seite 2, Zeile 5 - Zeile 11 * * Seite 5; Tabelle I * * Seite 7; Tabelle III * * Ansprüche 1-17 *	1-3,5-10	
X	US-A-5 198 465 (DIOGUARDI) 30.März 1993 * das ganze Dokument *	1-7,9	
X	DE-A-25 47 243 (LAUVEN, E.) 28.April 1977 * das ganze Dokument *	1-10	
		-/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	16.Dezember 1996	Economou, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderem Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 6804

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	<p>DATABASE WPI ACCESSION NO.: 66-30125F TECPAN S.A. XP002021254 * Zusammenfassung *</p> <p>-----</p>	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	16. Dezember 1996	Economou, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>			

